

BA

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS



(11) N° de publication : 2.133.024
 (A utiliser que pour le classement et les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national 71.12107
 (A utiliser pour les paiements d'annuités, les demandes de copies officielles et toutes autres correspondances avec l'INPI)

(15) BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE
 PUBLICATION

(22) Date de dépôt 6 avril 1971, à 15 h 47 mn.
 Date de la décision de délivrance..... 30 octobre 1972.
 Publication de la délivrance B.O.P.I. - «Listes» n. 47 du 24-11-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 31/00.

(71) Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

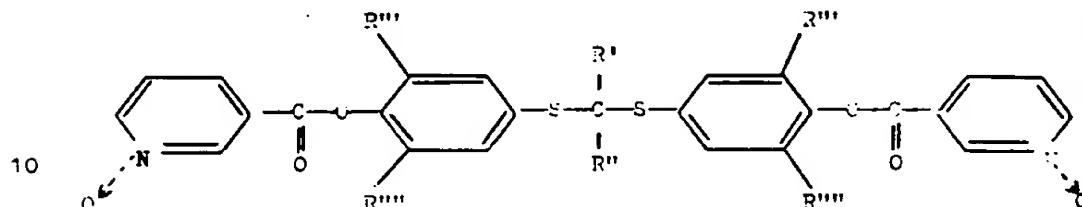
(54) Dérivés nicotiniques du probucol.

(72) Invention de : Robert Aries.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides nicotiniques et des bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule générale ci-après :

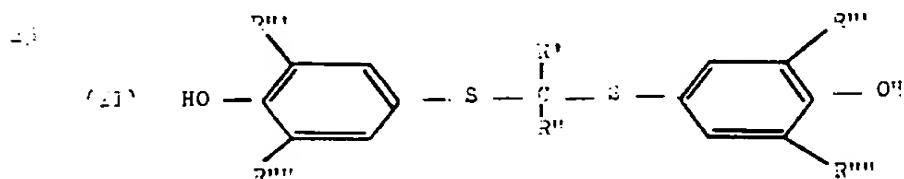


Dans cette formule, la fonction N-oxide est facultative;
R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;
R'' représente un reste méthyle ou éthyle;
15 R''' représente un reste tertioxylique ou tertiobutylique;
R''''' représente un reste hydroxyle.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypotenseur-thrombolytiques et hypolipidifiantes.

L'invention vise aussi les procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'anhydride de l'acide nicotinique ou de son N-oxide sur un bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane de formule générale ci suivante :



25 Dans laquelle R', R'', R''', R''''' sont tels qu'ils ont été précisés précédemment.

La réaction est effectuée, si ce désiré, dans un liquide inert servant de solvant ou qui est, comme par exemple, un hydrocarbure, un ether-éther, un biphényle cuméné, un N,N-dialkylamide ou leurs dérivés en présence, si préférable, à une température supérieure à celle de l'amiante soude, par exemple, celle du reflux du solvant ou support utilisé.

On privilie, si préférable, en présence d'une base festeinte à fixer plusieurs heures dans le cas de la réaction de la dite base souvant être.

par exemple, un hydroxyde ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle aussi tertiaire, ces derniers pouvant servir en partie ou en totalité de solvant des réactifs ou arômatiques. On peut aussi utiliser un dérivé d'un métallique particulièrement adapté du type LiAlD_4 ou LiAlH_4 .

5 hydrocarbure alcane.

Exemple 1

Bis(nicotinoxyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

260 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triethylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 142 grammes (1 mole) de chlorure de nicotinoyle; on agite pendant 50 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes; on filtre, 10 sèche refroidit, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis (hydroxy-4 phénylthio) alcane, conforme à la formule II, dans la réaction de 20 l'exemple I, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(nicotinoxyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

10

Exemple 3

En remplaçant le chlorure de ricinoleïne par une quantité équimoléculaire de chlorure de N-oxyde de nicotinoyle dans les exemples 1 et 2, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(N-oxynicotinoxyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoxyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
 Bis(N-oxynicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
 Bis(N-oxynicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
 Bis(N-oxynicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
 Bis(N-oxynicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(N-oxynicotinoxyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

71 12107

3

2133024

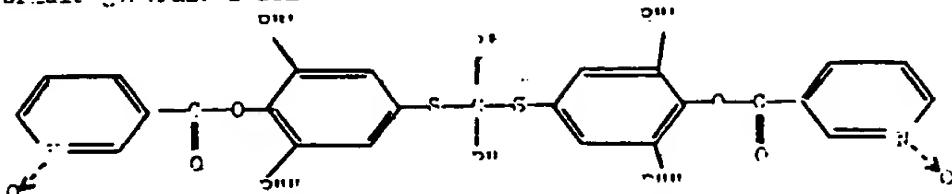
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2
propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1
éthane

5 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2
pentane

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitutifs des composés définis par la formule générale I suivante :



10 dans laquelle la fonction α -oxyde est facultative;
 R' représente un reste alcoyle libér ou un atome d'hydrogène;
 R'' représente un reste méthyle ou éthyle;
 R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;
 R'''' représente un reste alcoyle libér;

15 2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par le Bis(nicotinoyl-4-méthylbutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

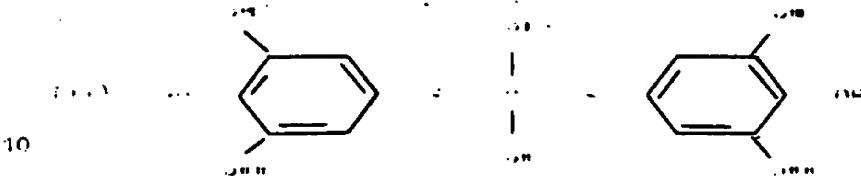
- Eis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
- 20 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
- 25 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

4°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

- 30 Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
- Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
- Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
- Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
- Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
- 35 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
- Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
- Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2
- 40 éthane

*bis(N-*tert*-butyl-5-phenylthio)-2,2-tertane*

5°. Problème de fabrication constituant dans l'action d'un halogénure ou d'un oxygénate (chlorate, bromate, iodate) le cas où le fer N-essore sur un bâton d'hydroxyde d'aluminium (bâton d'Hydroxyde fer alumino-alumine II) en présence :



Dans l'ordre R', R'', R''', R'''' sont écrits et dit dans la première revendication.

6°. Procédé conforme à la reverdiction 5 en 1943 par la présence
dans le filtre marlonaïc d'une base minérale ou d'une saline tertiaire
ou dans l'argile de tertiaire.

7°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par l'ajout d'un alcool 0-réactif du bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane de formule II.